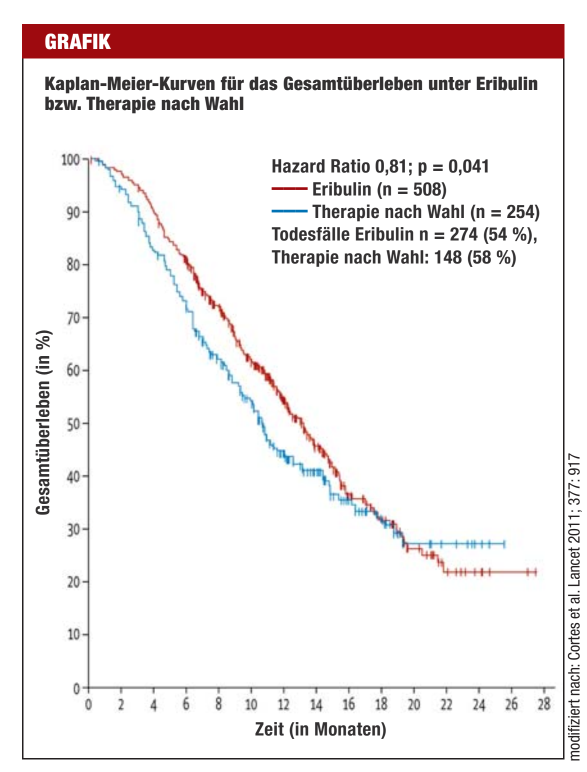
STUDIEN IM FOKUS

FORTGESCHRITTENES MAMMAKARZINOM

Neues Spindelgift verlängert Gesamtüberleben

GRAFIK

Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben unter Eribulin bzw. Therapie nach Wahl



modifiziert nach: Cortes et al. Lancet 2011; 377: 917

Für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Mammakarzinom gibt es nach dem Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen nicht mehr viele Therapiemöglichkeiten. Eribulin, ein synthetisches Analogon des aus einem Meeresschwamm isolierten Halichondrin B, wirkt auf Mikrotubuli, aber mit einem Mechanismus, der sich von dem anderer Spindelgifte unterscheidet, und ist auch gegen Krebszellen wirksam, die etwa resistent gegen Paclitaxel sind. Nach positiven Ergebnissen in Phase I und II wurde es in der internationalen, industriegesponserten Phase-III-Studie EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice versus E7389) getestet.

Dabei erhielten 762 Frauen mit lokal rezidiviertem oder metastasiertem Mammakarzinom randomisiert im Verhältnis 2 : 1 entweder Eribulin-Mesilat (1,4 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus) oder eine konventionelle Salvagetherapie nach Wahl des behandelnden Arztes. Alle hatten bereits mindestens zwei (bis zu fünf) Chemotherapien erhalten, darunter auch ein Anthrazyklin und ein Taxan, sofern dafür keine Kontraindikationen bestanden hatten. Primärer Endpunkt war – sehr ambitioniert bei einem so fortgeschrittenen Patientinnenkollektiv – das Gesamtüberleben.

Bereits bei den Ansprechraten war Eribulin der herkömmlichen Therapie deutlich überlegen (12 % versus 5 %; p = 0,002). Vor allem aber überlebten die Patientinnen in der Verumgruppe im Median 13,1 Monate (95-%-Konfidenzintervall 11,8 bis 14,3 Monate), in der Kontrollgruppe nur 10,6 Monate (95-%-KI 9,3 bis 12,5 Monate); der Unterschied von 2,5 Monaten entsprach einer Hazard Ratio von 0,81 (95-%-KI 0,66 bis 0,99) und war statistisch signifikant (p = 0,041). Nach einem Jahr waren noch 53,9 % beziehungsweise 43,7 % der Patientinnen am Leben. Besonders ausgeprägt war der Überlebensvorteil mit durchschnittlich 13,1 versus 10,1 Monaten (HR 0,72; p = 0,009) für die Patientinnen aus Nordamerika, Westeuropa und Australien. Schwere Nebenwirkungen und dadurch bedingte Therapieabbrüche waren in beiden Gruppen gleich häufig.

Fazit: Offenbar ist die Entwicklung von Substanzen mit klassisch zytostatischer Wirkungsweise auch heute noch sinnvoll. Dass Eribulin als Monotherapie in diesem Kollektiv stark vorbehandelter Frauen bei überschaubarer Toxizität das Gesamtüberleben verlängerte, könnte es nach Ansicht der Autoren zu einer neuen Behandlungsoption in dieser Indikation machen. Außerdem sollte die Substanz dringend in früheren Therapielinien getestet werden. *Josef Gulden*

Cortes J et al.: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomized study. Lancet 2011; 377: 914–23.

CANNABIS UND PSYCHOSE

Kausaler Zusammenhang wird immer sicherer

Cannabis ist die weltweit am häufigsten benutzte illegale Droge, vor allem bei Jugendlichen. Eine Assoziation mit psychotischen Störungen ist lange bekannt, unklar war aber, ob Cannabis die Psychose verursacht oder ob frühe psychotische Erfahrungen den Jugendlichen zum Konsum – zur „Selbstmedikation" – veranlassen. In der deutschen EDSP-Studie (Early Developmental Stages of Psychopathology) wurden nun insgesamt 1 923 Personen im Alter zwischen 14 und 24 Jahren viermal befragt (1): bei Eintritt in die Studie, nach 3,5 Jahren, nach 8,4 und nach zehn Jahren. Mit der Münchener Version des Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) wurden Häufigkeit und Persistenz von unterschwellig psychotischen Symptomen und darüber hinaus jeweils Daten zum Cannabiskonsum erhoben.

87 % der Teilnehmer hatten bei der ersten Befragung keinen Cannabiskonsum angegeben. Wurde das Rauschmittel aber in den nächsten dreieinhalb Jahren konsumiert, so war im Zeitraum zwischen 3,5 und 8,4 Jahren nach Beginn das Risiko für psychotische Symptome bei-

nahe verdoppelt (Odds Ratio 1,9; p = 0,021), bei fortgesetztem Konsum mit einer OR von 2,2 sogar noch stärker erhöht (p = 0,016). Hatten die Probanden bereits zu Beginn Erfahrung mit Cannabis gehabt, so wiesen in den ersten 3,5 Jahren 31 % von ihnen psychotische Symptome auf, von den cannabisnaiven waren es nur 20 %; in den folgenden fünf Jahren nahm die Häufigkeit ab, aber das Verhältnis zwischen beiden Gruppen war mit 14 % versus 8 % ganz ähnlich.

Fazit: Damit, schreiben die Autoren, sei erstmals in einer Längsschnittuntersuchung gezeigt worden, dass bei cannabisnaiven Personen der Cannabiskonsum dem Auftreten psychotischer Symptome vorausgehe beziehungsweise dass ein bereits bestehender Konsum mit häufigeren psychotischen Erfahrungen vier Jahre später assoziiert sei. Meist seien diese Symptome transient, aber fortgesetzter Cannabiskonsum erhöhe das Risiko einer Persistenz. Gestützt werden diese Schlussfolgerungen durch eine große australische Metaanalyse von 83 Studien, in denen das Alter beim ersten Auftreten einer Psychose bei Patienten mit und ohne Substanzabusus verglichen wurde (2). Cannabiskonsumenten waren dabei im Durchschnitt um 2,7 Jahre jünger als cannabisnaive Patienten. Dies, erläutern die Autoren, sei ebenfalls ein starker Hinweis auf eine kausale Rolle des „weichen" Rauschmittels und sollte Anlass dazu geben, erneut vor den Gefahren des Cannabiskonsums zu warnen. *Josef Gulden*

1. Kuepper R et al.: Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. BMJ 2011; 342: d738.
2. Large M et al.: Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 2011, Feb 7 (Epub ahead of print).

KARDIALER NOTFALL

Beschleunigtes Protokoll zur Beurteilung des Herzinfarktrisikos

Patienten mit Brustschmerzen sind in Notfallambulanzen häufig. Derzeit durchlaufen die meisten von ihnen langwierige Untersuchungen, jedoch wird in 75 bis 85 % der Fälle letztendlich kein akutes Koronarsyndrom diagnostiziert. Daher wurde ein Diagnoseprotokoll entwickelt, mit dem besonders gefährdete Patienten innerhalb von zwei Stunden sicher erkannt werden können.

In der prospektiven Beobachtungsstudie ASPECT (Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial) wurden auf 14 Notfallstationen in neun Ländern im asiatisch-pazifischen Raum 3 582 aufeinanderfolgende erwachsene Patienten erfasst, die mindestens fünf Minuten unter Brustschmerzen gelitten hatten. Sie wurden über 30 Tage nachbeobachtet.

Das bei allen Patienten eingesetzte beschleunigte Diagnoseprotokoll (ADP) beinhaltete den Einsatz des TIMI-Scores, eines EKG sowie die Bestimmung von Troponin, Kreatinkinase MB und Myoglobin. Waren alle Bereiche dieses ADP negativ, wurde das Risiko der Patienten für ein kardiales Ereignis als gering eingestuft. Dies war bei 352 Patienten (9,8 %) der Fall.

Insgesamt kam es bei 421 von 3 582 Patienten (11,8 %) zu einem schweren kardialen Ereignis. Davon waren drei Patienten (0,9 %) durch das ADP als wenig gefährdet eingestuft worden. Damit liegt die Sensitivität des ADP bei 99,3 % (95-%-Konfidenzintervall 97,9 bis 99,8), der negative prädiktive Wert bei 99,1 % (97,3 bis 99,8) und die Spezifität bei 11,0 % (10,0 bis 12,2).

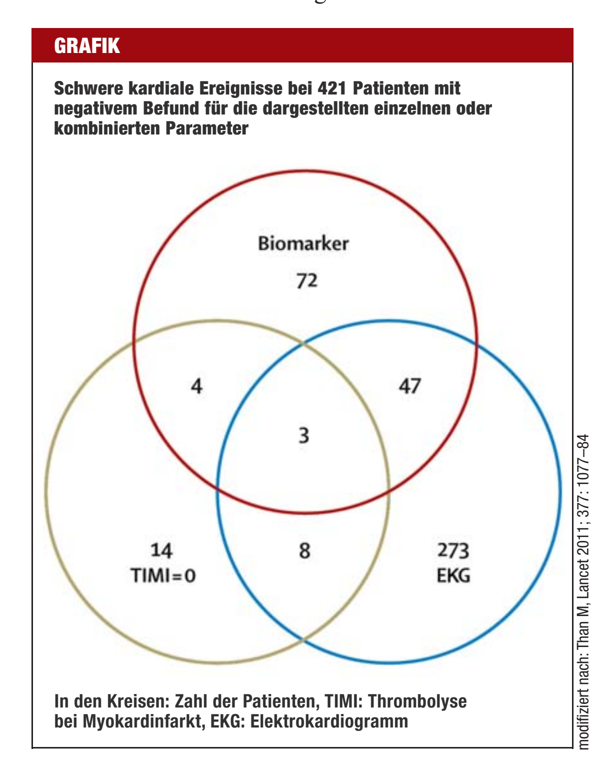
Die Ergebnisse der ASPECT belegen also die Effektivität eines beschleunigten diagnostischen Protokolls mit drei Tests, wie im begleitenden Editorial ausgeführt wird. Diese Patienten mit sehr niedrigem Risiko für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis können damit früher in die ambulante Nachsorge entlassen werden. Nun sollte überprüft werden, ob dies schon die optimale Diagnosestrategie ist und ob das Verfahren durch noch sensitivere und spezifischere Assays verbessert werden kann.

Fazit: Die Ergebnisse dieser großen multinationalen Studie bestätigen, dass ein beschleunigtes Diagnoseprotokoll mit Vor-Ort-Analyse einiger Laborparameter, EKG und Bestimmung des TIMI-Score hilft, Patienten mit geringem Risiko für ein schweres kardiales Ereignis zu erkennen. *Dr. rer. nat. Susanne Heinzl*

1. Than M et al.: A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. Lancet 2011; 377: 1077–84.
2. Body R: Acute MI: triple-markers resurrected or Bayesian dice? Lancet 2011; 377: 1049–50.

GRAFIK

Schwere kardiale Ereignisse bei 421 Patienten mit negativem Befund für die dargestellten einzelnen oder kombinierten Parameter



In den Kreisen: Zahl der Patienten, TIMI: Thrombolyse bei Myokardinfarkt, EKG: Elektrokardiogramm

modifiziert nach: Than M, Lancet 2011; 377: 1077–84